

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

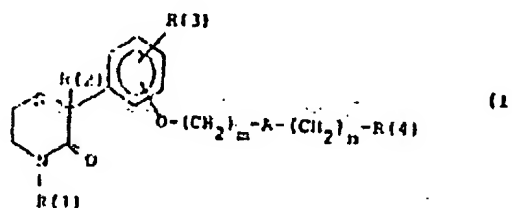
# Tetrahydrothiazinone derivatives, processes for their preparation, medicaments containing them and their use, and intermediates for their preparation

**Patent number:** DE3714371  
**Publication date:** 1988-11-10  
**Inventor:** HENNING RAINER DR (DE); KAISER JOACHIM DR (DE); LERCH ULRICH DR (DE)  
**Applicant:** HOECHST AG (DE)  
**Classification:**  
**- international:** C07D279/12; C07D417/12; C07D417/04; A61K31/54; C07D417/12; C07D279/12; C07D325/00; C07D213/04; C07D239/26  
**- european:** C07D279/12  
**Application number:** DE19873714371 19870430  
**Priority number(s):** DE19873714371 19870430

## Abstract of DE3714371

There are described compounds I where R(1) and R(2) are equal to H, (cyclo)alk(en)yl or phenylalkyl, R(3) is equal to H, alkyl, alkoxy, Hal, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, acetamino or amino, A is equal to -CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -C IDENTICAL C-, or a bond, m is equal to 1-4, n is equal to 1-3 and R(4) is equal to various amine radicals and their salts. They have calcium antagonist activity.

Processes and intermediates II for their preparation are likewise described.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

ATTORNEY DOCKET NUMBER: 6750-195-999  
 (CAM #305158-999193)  
 SERIAL NUMBER: 10/669,875  
 REFERENCE: B14

⑬ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑪ DE 37 14371 A1

⑳ Aktenzeichen: P 37 14 371.9  
㉔ Anmeldetag: 30. 4. 87  
㉕ Offenlegungstag: 10. 11. 88

⑤ Int. Cl. 4:  
C07D 279/12  
C 07 D 417/12  
C 07 D 417/04  
A 61 K 31/54  
// C07D 417/12,  
279:12,325:00,213:04,  
239:26

Behördeneigentlich

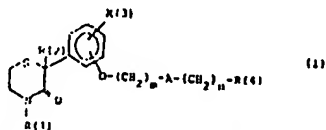
DE 37 14371 A1

㉑ Anmelder:  
Hoechst AG, 6230 Frankfurt, DE

㉒ Erfinder:  
Lerch, Ulrich, Dr., 6238 Hofheim, DE; Henning,  
Rainer, Dr., 6234 Hattersheim, DE; Kaiser, Joachim,  
Dr., 6000 Frankfurt, DE

⑤A Tetrahydrothiazinon-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung

Beschrieben werden Verbindungen I



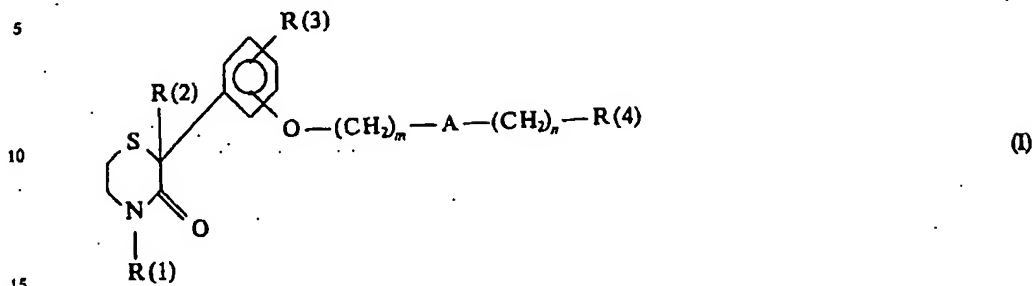
mit R(1) = R(2) gleich H, (Cyclo-)alk(en)yl, Phenyl-alkyl,  
R(3) gleich H, Alkyl, Alkoxyl, Hal, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, Acetamino,  
Amino, A gleich -CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH=

oder eine  
Bindung, m gleich 1-4, n gleich 1-3, R(4) verschiedenen  
Amin-Resten  
sowie deren Salze. Sie weisen calciumantagonistische Wir-  
kung auf.  
Verfahren sowie Zwischenprodukte II zu ihrer Herstellung  
werden ebenfalls beschrieben.

DE 37 14371 A1

## Patentansprüche

## 1. Tetrahydrothiazinone der Formel I



in welcher bedeuten:

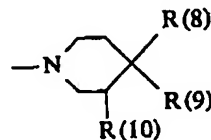
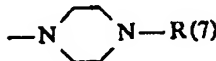
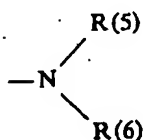
- R(1) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigt,  
 R(2) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigt, (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, wobei der Phenylrest unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Substituenten der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, F, Cl, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy oder Nitro substituiert ist,  
 R(3) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, F, Cl, CF<sub>3</sub>, Nitro, Hydroxy, Acetamino oder Amino,

A —CH<sub>2</sub>— —CH=CH— —C≡C— oder  $\begin{array}{c} \text{—CH—} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$  oder eine Einfachbindung,

m 1, 2, 3 oder 4,

n 1, 2 oder 3 und

R(4) eine der folgenden Gruppen



45 worin bedeuten:

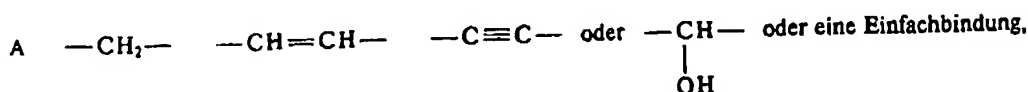
- R(5) und R(6) gleich oder verschieden und voneinander unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, Pyridyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, wobei der Phenylrest unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylendioxy, F, Cl, CF<sub>3</sub> oder Hydroxy substituiert ist,  
 R(7) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, Phenyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl oder Diphenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkanoyl, Benzoyl, wobei der Phenylrest jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy, F, Cl, CF<sub>3</sub> oder Hydroxy substituiert ist, Pyridyl, Pyrimidyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkanoyl,  
 R(8) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, Phenyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, wobei der Phenylrest jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy, F, Cl, CF<sub>3</sub> oder Hydroxy substituiert ist,  
 R(9) Wasserstoff, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder zusammen mit R(10) eine Bindung, und  
 R(10) Wasserstoff oder zusammen mit R(9) eine Bindung;

60 sowie die Salze der Verbindungen der Formel I mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Substituierten und Indices folgende Bedeutung hat:

- 65 R(1) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt,  
 R(2) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, Allyl, Benzyl, Phenylethyl, jeweils unsubstituiert oder durch (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, F, Cl, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy oder Nitro substituiert,

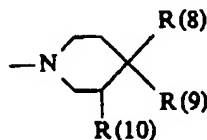
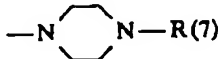
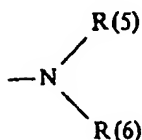
R(3) Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor, Nitro, Hydroxy, Acetamido oder Amino,



m 1, 2 oder 3,

n 1 oder 2, und

R(4) eine der folgenden Gruppen



worin bedeuten:

R(5) Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl,

R(6) Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Cyclopentylethyl, Cyclohexylethyl, Pyridyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, wobei der Phenylrest unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy, F, Cl, CF<sub>3</sub> oder Hydroxy substituiert ist,

R(7) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, Phenyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl oder Diphenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkanoyl, Benzoyl, wobei der Phenylrest jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy, F, Cl, CF<sub>3</sub> oder Hydroxy substituiert ist, Pyridyl, Pyrimidyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl,

R(8) Phenyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, wobei der Phenylrest jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy, F, Cl, CF<sub>3</sub> oder Hydroxy substituiert ist,

R(9) Wasserstoff und Hydroxy, Methoxy oder zusammen mit R(10) eine Bindung,

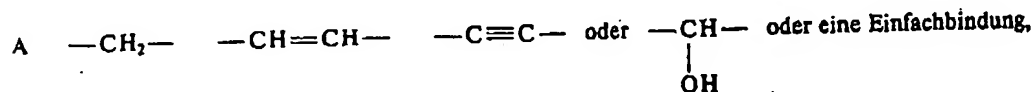
R(10) Wasserstoff oder zusammen mit R(9) eine Bindung.

3. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Substituenten und Indices folgende Bedeutung hat:

R(1) Wasserstoff, Methyl, Ethyl,

R(2) Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sec-Butyl, Isobutyl, Allyl, Benzyl, Phenylethyl, wobei der Phenylring jeweils unsubstituiert oder durch Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Methylenedioxy, Nitro substituiert ist,

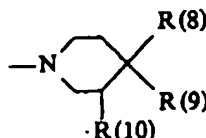
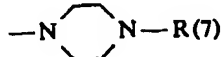
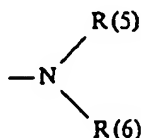
R(3) Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Nitro oder Hydroxy,



m 1, 2 oder 3,

n 1 oder 2,

R(4) eine der folgenden Gruppe



worin bedeuten:

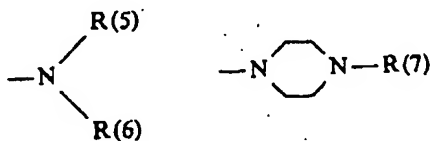
R(5) Wasserstoff oder Methyl,

R(6) Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, wobei der Phenylrest unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus

- der Gruppe Methyl, Methoxy, Chlor, Methylendioxy oder Hydroxy substituiert ist,  
 R(7) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>10</sub>)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, Phenyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl oder Diphenyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkanoyl, Benzoyl, wobei der Phenylrest jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy, F, Cl, CF<sub>3</sub> oder Hydroxy substituiert ist, Pyridyl, Pyrimidyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>)-Alkanoyl,  
 R(8) Phenyl oder Phenyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>23</sub>)-alkyl, wobei der Phenylrest jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Methylendioxy, Chlor oder Hydroxy substituiert ist,  
 R(9) Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy oder zusammen mit R(10) eine Bindung, und  
 R(10) Wasserstoff oder zusammen mit R(9) eine Bindung.

4. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Substituenten und Indices folgende Bedeutung hat:

- R(1) Wasserstoff, Methyl,  
 R(2) Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sec. Butyl, Isobutyl, Benzyl, unsubstituiert oder durch Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor oder Nitro substituiert,  
 R(3) Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor,  
 A –CH<sub>2</sub>–, –CH=CH–, –C≡C– oder eine Einfachbindung,  
 m 1 oder 2,  
 n 1 oder 2, und  
 R(4) eine der folgenden Gruppen

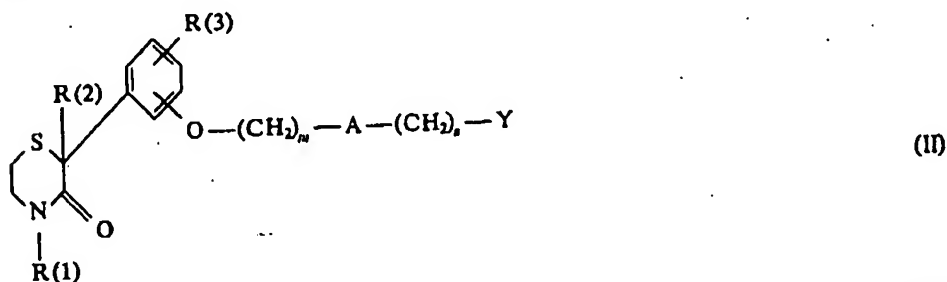


worin bedeuten:

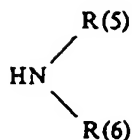
- R(5) Methyl,  
 R(6) Phenyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl, wobei der Phenylrest unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Chlor, Methylendioxy oder Hydroxy substituiert ist,  
 R(7) Phenyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl, wobei der Phenylrest unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy oder Hydroxy substituiert ist, Diphenyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl, wobei die Phenylreste unsubstituiert oder durch Chlor, Fluor oder Methoxy substituiert sind.

5. Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

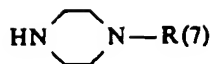
a) eine Verbindung der Formel II



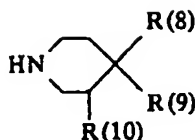
in welcher R(1), R(2), R(3), m, n und A die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, und in welcher Y eine Abgangsgruppe, die nucleophil verdrängt werden kann, mit einer der Verbindungen der Formel IIIa, IIIb oder IIIc



(IIIa)

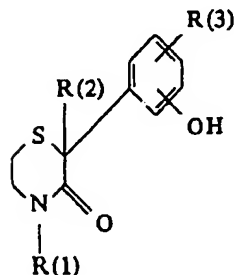


(IIIb)



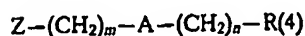
(IIIc)

in welchen R(5), R(6), R(7), R(8), R(9) und R(10) die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, unter Bedingungen einer nucleophilen Substitution, mit oder ohne Gegenwart einer Hilfsbase zum Abfangen der sich bildenden Säure, bei einer Temperatur zwischen 0 und 160°C, umgesetzt, oder daß man b) eine Verbindung der Formel IV,



(IV)

in welcher R(1), R(2) und R(3) die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, mit einer Verbindung der Formel V,



(V)

in welcher Z gleich wie Y in Formel II definiert ist und in welcher R(4), m, n und A die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, bei einer Temperatur zwischen 0 und 160°C, umgesetzt.

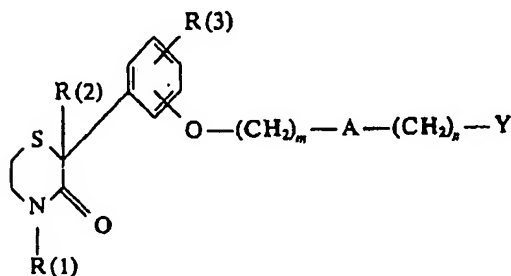
6. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 als Medikament zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems.

7. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems.

8. Verfahren zum Herstellen einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wirksame Menge einer Verbindung I nach Anspruch 1 mit pharmazeutisch verträglichen Zusatzstoffen mischt.

9. Pharmazeutische Zubereitung, die aus einer wirksamen Menge einer Verbindung I nach Anspruch 1 und pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen besteht.

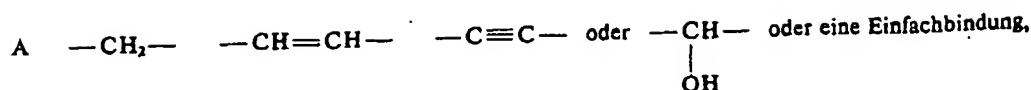
10. Verbindung der Formel II



(II)

in welcher bedeuten:

- R(1) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigt, 60
- R(2) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigt, (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, wobei der Phenylrest unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Substituenten der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, F, Cl, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy oder Nitro substituiert ist, 65
- R(3) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, F, Cl, CF<sub>3</sub>, Nitro, Hydroxy, Acetamino oder Amino,



- $m$  1, 2, 3 oder 4,  
 $n$  1, 2 oder 3  
 $Y$  eine nucleophil verdrängbare Abgangsgruppe.

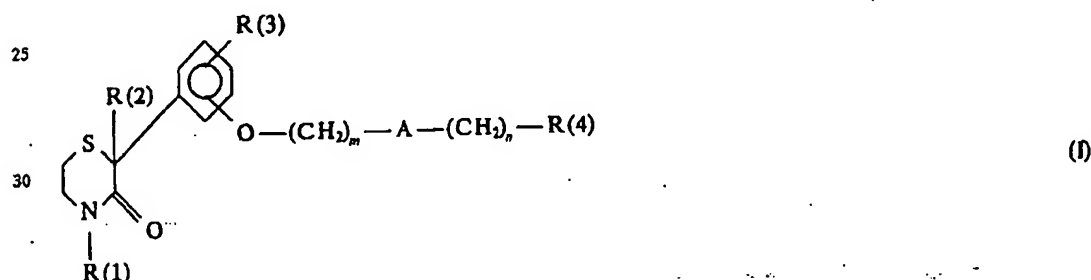
## Beschreibung

Es ist bekannt, daß Verbindungen, die das Einströmen von Calciumionen in Zellen behindert, als Therapeutika zur Behandlung von verschiedenen Krankheiten, insbesondere des Herz-Kreislauf-Systems beim Menschen und anderen Warmblütern eingesetzt werden können.

- 2-Phenyltetrahydrothiazin-3-one sind als Zwischenprodukte bei der Herstellung von pharmakologisch wirksamen 2-Phenylthiomorpholinderivaten in J 5 8164-580A, J 6 0048-979-A und Yao Asueh Pao 1980, 15 (10), 603 beschrieben. Eine Synthese des unsubstituierten 2-Phenyltetrahydrothiazin-3-on wurde in Can. J. Chem 57 (1979), 4, 444 berichtet.

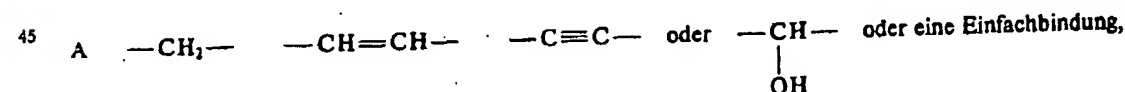
- Bisher wurden noch keine 2-Phenyltetrahydrothiazin-3-one mit calciumantagonistischer Wirkung beschrieben. Nicht bekannt sind ferner 2-Phenyltetrahydrothiazin-3-one, die am Phenylkern durch eine basische Ethergruppe substituiert sind.

Die Erfindung ist daher gerichtet auf Tetrahydrothiazinone der Formel I

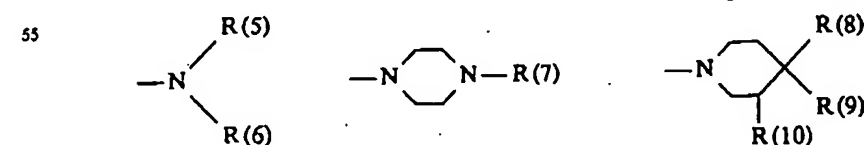


die eine calciumantagonistische Wirkung aufweisen und in welcher bedeuten:

- R(1) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigt,  
R(2) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigt,  
40 (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, wobei der Phenylrest unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Substituenten der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, F, Cl, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy oder Nitro substituiert ist,  
R(3) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, F, Cl, CF<sub>3</sub>, Nitro, Hydroxy, Acetamino oder Amino,



- $m$  1, 2, 3 oder 4,  
 $n$  1, 2 oder 3 und  
R(4) eine der folgenden Gruppen



worin bedeuten:

- 65 R(5) und R(6) gleich oder verschieden und voneinander unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, Pyridyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, wobei der Phenylrest unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylendioxy, F, Cl, CF<sub>3</sub> oder Hydroxy substituiert ist,

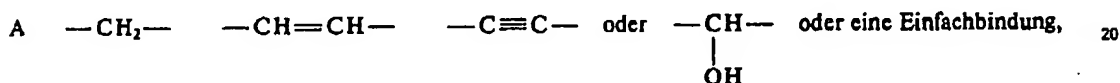


- R(7) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>10</sub>)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, Phenyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl oder Diphenyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>)-alkyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkanoyl, Benzoyl, wobei der Phenylrest jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy, F, Cl, CF<sub>3</sub> oder Hydroxy substituiert ist, Pyridyl, Pyrimidyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>)-Alkanoyl, 5
- R(8) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>10</sub>)-Alkyl, Phenyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl, wobei der Phenylrest jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy, F, Cl, CF<sub>3</sub> oder Hydroxy substituiert ist, 5
- R(9) Wasserstoff, Hydroxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder zusammen mit R(10) eine Bindung, und
- R(10) Wasserstoff oder zusammen mit R(9) eine Bindung; 10

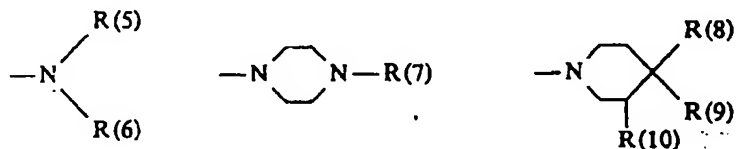
sowie die Salze der Verbindungen der Formel I mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren.

Bevorzugt werden Verbindungen der Formel I, in welcher bedeuten:

- R(1) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, 15
- R(2) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, Allyl, Benzyl, Phenylethyl, jeweils unsubstituiert oder durch (C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>)-Alkoxy, F, Cl, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy oder Nitro substituiert, 15
- R(3) Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor, Nitro, Hydroxy, Acetamino oder Amino, 15



- m 1, 2 oder 3, 25
- n 1 oder 2, und 25
- R(4) eine der folgenden Gruppen



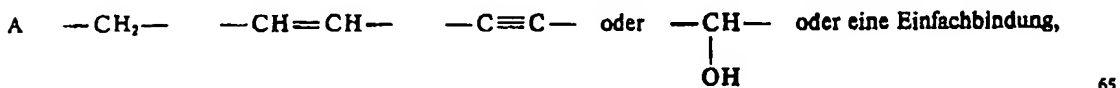
worin bedeuten:

- R(5) Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 40
- R(6) Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Cyclopentylethyl, Cyclohexylethyl, Pyridyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl, wobei der Phenylrest unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy, F, Cl, CF<sub>3</sub> oder Hydroxy substituiert ist, 40
- R(7) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>10</sub>)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, Phenyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl oder Diphenyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>)-alkyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkanoyl, Benzoyl, wobei der Phenylrest jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy, F, Cl, CF<sub>3</sub> oder Hydroxy substituiert ist, Pyridyl, Pyrimidyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>)-Alkanoyl, 45
- R(8) Phenyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl, wobei der Phenylrest jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy, F, Cl, CF<sub>3</sub> oder Hydroxy substituiert ist, 50
- R(9) Wasserstoff und Hydroxy, Methoxy oder zusammen mit R(10) eine Bindung, 50
- R(10) Wasserstoff oder zusammen mit R(9) eine Bindung; 50

sowie die Salze dieser Verbindungen der Formel I mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren.

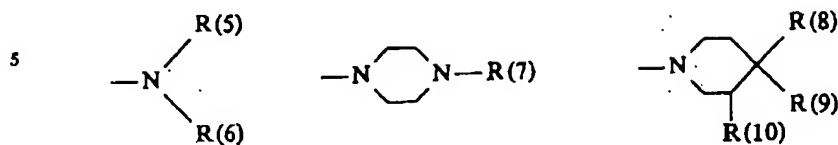
Besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel I, in welcher bedeuten:

- R(1) Wasserstoff, Methyl, Ethyl, 55
- R(2) Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sec-Butyl, Isobutyl, Allyl, Benzyl, Phenylethyl, wobei der Phenylring jeweils unsubstituiert oder durch Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Methylendioxy, Nitro substituiert ist, 55
- R(3) Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Nitro oder Hydroxy, 60



- m 1, 2 oder 3, 65
- n 1 oder 2, 65

R(4) eine der folgenden Gruppe



worin bedeuten:

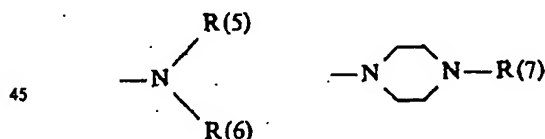
- 15 R(5) Wasserstoff oder Methyl,  
 R(6) Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, wobei der Phenylrest unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Chlor, Methylendioxy oder Hydroxy substituiert ist,  
 R(7) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, Phenyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl oder Diphenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkanoyl, Benzoyl, wobei der Phenylrest jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Rest aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy, F, Cl, CF<sub>3</sub> oder Hydroxy substituiert ist, Pyridyl, Pyrimidyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkanoyl,  
 20 R(8) Phenyl oder Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkyl, wobei der Phenylrest jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Methylendioxy, Chlor oder Hydroxy substituiert ist,  
 R(9) Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy oder zusammen mit R(10) eine Bindung, und  
 R(10) Wasserstoff oder zusammen mit R(9) eine Bindung;

25 sowie die Salze dieser Verbindungen der Formel I mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren.

Als solche pharmazeutisch akzeptablen Säuren kommen anorganische Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Salpetersäure oder organische Säuren wie Weinsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Malonsäure, Oxalsäure, Gluconsäure, Camphersulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure oder p-Toluolsulfonsäure in Betracht.

30 Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel I wie vorstehend definiert, in denen bedeuten:

- R(1) Wasserstoff, Methyl,  
 R(2) Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sec. Butyl, Isobutyl, Benzyl, unsubstituiert oder durch Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor oder Nitro substituiert,  
 35 R(3) Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor,  
 A -CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -C≡C- oder eine Einfachbindung.  
 m 1 oder 2,  
 n 1 oder 2, und  
 40 R(4) eine der folgenden Gruppen



worin bedeuten:

- R(5) Methyl,  
 R(6) Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, wobei der Phenylrest unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Chlor, Methylendioxy oder Hydroxy substituiert ist,  
 55 R(7) Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, wobei der Phenylrest unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy oder Hydroxy substituiert ist, Diphenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, wobei die Phenylreste unsubstituiert oder durch Chlor, Fluor oder Methoxy substituiert sind.

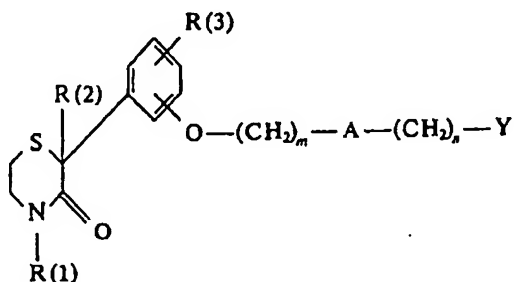
und deren physiologisch verträglichen Salze.

60 Halogen bedeutet, wenn nicht anders angegeben Fluor oder Chlor.

Die Verbindungen der Formel I weisen asymmetrische C-Atome auf und können daher als Enantiomere oder Diastereomere auftreten. Die Erfindung umfaßt sowohl die reinen Isomeren als auch deren Gemische. Gemische von Diastereomeren können nach gebräuchlichen Methoden, zum Beispiel durch selektive Kristallisation aus geeigneten Lösungsmitteln oder Chromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid in die Komponenten aufgetrennt werden. Racemate können nach üblichen Methoden in die einzelnen Enantiomeren aufgetrennt werden, so zum Beispiel durch Salzbildung mit optisch aktiven Säuren wie Camphersulfonsäure oder Dibenzoylweinsäure und selektive Kristallisation, oder durch Derivatisierung mit geeigneten optisch aktiven Reagenzien, Trennung der diastereomeren Derivate und Rückspaltung.

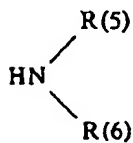
Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

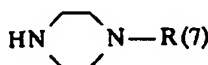


(II)

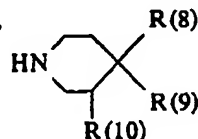
in welcher R(1), R(2), R(3),  $m$ ,  $n$  und A die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, und in welcher Y eine Abgangsgruppe, die nucleophil verdrängt werden kann, insbesondere ein Cl-, Br- oder J-Atom, einen Sulfonsäurerest, vorzugsweise einen Methansulfonyloxyrest, einen Benzolsulfonyloxyrest, einen Toluolsulfonyloxyrest oder einen Trifluormethansulfonyloxyrest bedeutet, mit einer der Verbindungen der Formeln IIIa, IIIb oder IIIc



(IIIa)



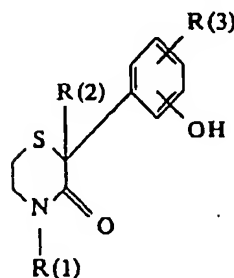
(IIIb)



(IIIc)

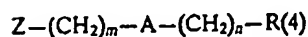
in welchen R(5), R(6), R(7), R(8), R(9) und R(10) die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, unter Bedingungen einer nucleophilen Substitution, vorzugsweise in einem polaren organischen Lösungsmittel wie einem Alkohol, vorzugsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder einem niederen Keton, vorzugsweise Aceton oder Methyläthylketon oder Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Sulfolan, oder einem Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Toluol, mit oder ohne Gegenwart einer Hilfsbase zum Abfangen der sich bildenden Säure, vorzugsweise in Gegenwart von Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Triethylamin, N-Ethylmorpholin oder Pyridin, bei einer Temperatur zwischen 0 und 160°C, vorzugsweise zwischen 20 und 120°C, umsetzt, oder daß man

b) eine Verbindung der Formel IV,



(IV)

in welcher R(1), R(2) und R(3) die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, mit einer Verbindung der Formel V,



(V)

in welcher Z gleich wie Y in Formel II definiert ist und in welcher R(4),  $m$ ,  $n$  und A die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, entweder in einem polaren aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Sulfolan oder N-Methylpyrrolidon, in Gegenwart einer starken Base wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Natriumamid, Lithiumdiisopropylamid, Butyllithium oder Lithiumhexamethyldisilazid, bei einer Temperatur zwischen -40 und +60°C, vorzugsweise zwischen -10 und +30°C, oder in einem protischen oder aprotischen polaren organischen Lösungsmittel wie einem niederen Alkohol, beispielsweise Methanol, Ethanol, Isopropanol, oder einem niederen Keton, vorzugsweise Aceton oder Methyläthylketon, oder in Dimethylformamid, in Gegenwart einer schwachen bis mittelstarken Base, wie einem Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid oder -carbonat, oder einem Amin wie beispielsweise Triethylamin,

N-Ethylmorpholin, N-Methyldiisopropylamin oder Pyridin, bei einer Temperatur zwischen 0 und 160°C, vorzugsweise zwischen 20 und 120°C, umgesetzt.

Verbindungen der Formel II, die ebenfalls neu sind und zur Erfindung gehören, erhält man durch Umsetzung eines Aminoethylmercaptans der Formel VI



mit einer Verbindung der Formel VII



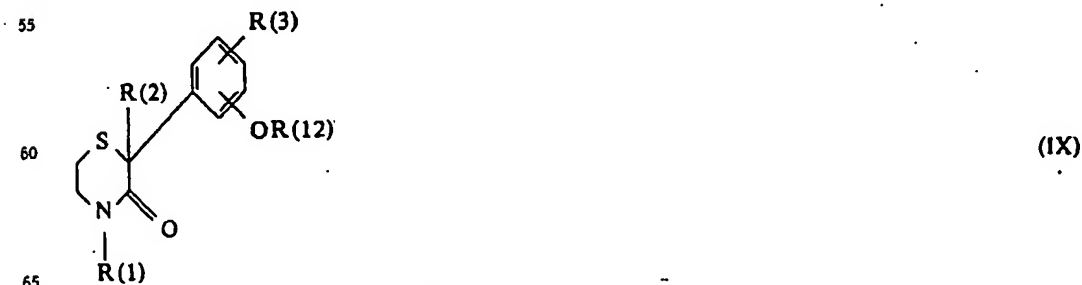
in welcher R(3) die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat und in welcher R(11) einen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylrest, R(12) eine unter milden Bedingungen abspaltbare Schutzgruppe, wie eine Methyl-, Benzyl-, Acetyl- oder t-Butyldimethylsilylgruppe darstellt, ohne Lösungsmittel oder in einem polaren oder unpolaren Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Toluol, vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat oder Triethylamin, bei Temperaturen von 0 bis 80°C, wobei Verbindungen der Formel VIII erhalten werden



und anschließende Abspaltung der Schutzgruppe R(12) unter geeigneten Bedingungen, so beispielsweise durch katalytische Hydrierung für die Benzylgruppe, Bortrichlorid, Bortribromid, Trimethyljodsilan oder Pyridinhydrochlorid für die Methylgruppe, Kaliumcarbonat oder Natriumhydroxid in alkoholischer Lösung für die Acetylgruppe oder Tetrabutylammoniumfluorid für die t-Butyldimethylsilylgruppe.

Falls Verbindungen der Formel VI mit R(1) = H eingesetzt werden, können Reste R(1), die nicht H bedeuten, in die Verbindungen der Formel VIII durch Alkylierung mit einem Alkylhalogenid oder einem Dialkylsulfat in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat oder Natriumhydroxid, eingeführt werden.

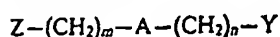
Die Reste R(2) werden in Verbindungen der Formel VIII durch Alkylierung mit einem Alkylhalogenid in Gegenwart einer starken Base wie Natriumhydrid, einem Lithiumamid wie z. B. Lithiumdiisopropylamid oder Kalium-tert-butylat eingeführt. Dabei erhält man Verbindungen der Formel IX



worin R(1), R(2) und R(3) die gleiche Bedeutung wie in Formel I und R(12) die gleiche Bedeutung wie in Formel VII haben.

Anschließend wird die Schutzgruppe R(12), beispielsweise unter den oben genannten geeigneten Bedingungen, abgespalten, wobei Verbindungen der Formel IV entstehen.

Die Verbindungen der Formel IV können anschließend unter den für Verfahrensvariante b) beschriebenen Bedingungen mit einer Verbindung der Formel X



(X)

in welcher A, m und n die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, Y die gleiche Bedeutung wie in Formel II hat und Z wie Y definiert ist, wobei Z und Y gleich oder verschieden sind, zu den Verbindungen der Formel II umgesetzt werden.

Verbindungen der Formel V erhält man in an sich bekannter Weise aus Verbindungen der Formeln IIIa, IIIb oder IIIc durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel X unter den bei Verfahrensvariante a) beschriebenen Bedingungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I weisen pharmakologische und biochemische Wirkungen, insbesondere calciumantagonistische und blutdrucksenkende Wirkungen auf und können daher zur Behandlung aller Krankheitszustände, die auf einer Störung in dem Calciumhaushalt eines Warmblüters beruhen, verwendet werden.

Ihre calciumantagonistische Wirksamkeit kann an dem biochemischen Testmodell der Verdrängung von tritiummarkiertem Nitrendipin gezeigt werden.

Hierbei werden Membranpräparationen, die isolierte Calciumkanäle enthalten, mit der markierten Substanz beladen. Nach Inkubation mit der Testsubstanz wird die freigesetzte Radioaktivität in der überstehenden Lösung bestimmt. In diesem Modell weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I  $IC_{50}$ -Werte von  $10^{-6}$  molar bis  $10^{-10}$  molar auf.

In weiteren Testmodellen, mit denen calciumantagonistische Wirkung nachgewiesen werden kann, z. B. an der Coronardurchströmung am isolierten Meerschweinchenherzen oder am Aktionspotential des isolierten Meerschweinchenpapillarmuskels sind Verbindungen der Formel I ebenfalls stark wirksam.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Salze vermindern das Einstromen von Calcium-Ionen in Zellen und eignen sich daher zur Behandlung des Herz-Kreislaufsystems bei entsprechenden Beschwerden, z. B. bei verschiedenen Formen der Angina pectoris, Tachycardie, Herzrhythmusstörungen und Bluthochdruck. Sie sind innerhalb eines breiten Dosisbereichs wirksam. Die Höhe der verabreichten Dosis ist abhängig von der Art der gewünschten Behandlung, von der Verabreichungsweise, vom Zustand, vom Typ und von der Größe des behandelten Säugers. Bei oraler Dosierung werden befriedigende Ergebnisse mit Dosen von ab 0,01, vorzugsweise ab 0,1, insbesondere ab 0,5 mg und bis zu 100 mg, vorzugsweise bis zu 20 mg, insbesondere bis zu 15 mg einer Verbindung der Formel I pro kg Körpergewicht erreicht. Beim Menschen variiert die tägliche Dosis von mindestens 10, insbesondere 20 mg, bis höchstens 800 mg, vorzugsweise 500 mg, wobei Einzeldosen von 5 bis 200 mg, insbesondere 5—100 mg vorzugsweise ein bis dreimal täglich, gegeben werden können.

Für intravenöse und intramuskuläre Anwendung beträgt die Dosis mindestens 1 mg, vorzugsweise mindestens 5 und höchstens 300 mg, vorzugsweise bis zu 150 mg täglich.

Die pharmakologisch verwendbaren Verbindungen der vorliegenden Erfindung und ihre Salze können zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, welche eine wirksame Menge der Aktivsubstanz zusammen mit Trägerstoffen enthalten und die sich zur enteralen und parenteralen Verabreichung eignen. Vorzugsweise verwendet werden Tabletten und Gelatinekapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z. B. Lactose, Dextrose, Rohrzucker, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycin und Gleitmitteln wie Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder deren Salze, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol enthalten. Tabletten enthalten ebenfalls Bindemittel wie Magnesiumaluminiumsilicat, Stärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon und, falls benötigt, Farbstoff, Geschmacksstoffe und Süßmittel. Injizierbare Lösungen sind vorzugsweise isotonische wäßrige Lösungen oder Suspensionen, die sterilisiert sein können und Hilfsmittel wie Konservierungs-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Drucks und/oder Puffersubstanzen enthalten können. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate, die, wenn gewünscht, weitere pharmakologisch wertvolle Stoffe enthalten können, werden z. B. mittels konventioneller Misch-, Granulier- und Dragierverfahren, hergestellt und enthalten 0,1% bis etwa 75%, bevorzugt etwa 1% bis etwa 50% des Wirkstoffs.

Die im Anschluß folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne sie auf diese Beispiele zu begrenzen.

#### Beispiel 1

2-[4-[4-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl]-butoxyphenyl-2]-2-propyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on

a) 2-(2-Methoxyphenyl)-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on

25,9 g 2-(2-Methoxyphenyl)-2-bromessigsäuremethylester und 27,6 ml Triethylamin werden in 200 ml Toluol gelöst. Bei Zimmertemperatur gibt man eine Lösung von 12,8 g N-Methylcysteamin (2-Mercaptoethylmethylamin) in 50 ml Toluol zu und erhitzt 8 Stunden unter Rückfluß. Die erkaltete Reaktionsmischung wird zweimal mit verdünnter Salzsäure und einmal mit Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 16,9 g Öl, das über Nacht kristallisiert. Das Produkt läßt sich aus wenig

Isopropanol umkristallisieren.

Fp. 108–110°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

5  $\delta$  = 6.6–7.4 (m, 4H); 4.95 (s, 1H); 3.8 (s, 3H), 3.7 (t, 2H); 3.06 (s, 3H); 2.6–3.0 (m, 2H)

b) 2-(2-Methoxyphenyl)-2-propyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on

10 4,74 g 2-(2-Methoxyphenyl)-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on werden in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, gefolgt von 2,3 g Kalium-tert.-butylat. Man rührt 30 Minuten, kühlt dann auf 10°C ab und tropft eine Lösung von 2,04 ml Jodpropan in 20 ml trockenem THF langsam zu. Nach 1 Stunde wird nochmals 2,3 g Kalium-tert.-butylat und 2,04 ml Jodpropan zugegeben und drei Stunden bei Zimmertemperatur nachgerührt. Das Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel Essigester) zeigt vollständigen Umsatz. Man gießt die Reaktionslösung in 200 ml Wasser und extrahiert das Produkt mehrmals mit Essigester. Die vereinigten organischen

15 Phasen werden getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 4,9 g öliges Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 6.65–7.7 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.2–3.5 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.6–3.0 (m, 2H), 2.0–2.4 (m, 2H), 0.6–1.5 (m, 5H)

20 2-(2-Hydroxyphenyl)-2-propyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on

25 31,9 g 2-(2-Methoxyphenyl)-2-propyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on in 400 ml Methylenchlorid werden bei 0–5°C tropfweise über 45 Minuten mit einer Lösung von 10,8 ml Bortribromid in 60 ml Methylenchlorid versetzt. Anschließend wird 2 Stunden bei Zimmertemperatur nachgerührt. Man gießt in 800 ml Wasser und wäscht die organische Phase zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung. Nach dem Trocknen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit wenig 2-Butanon verrührt. Man erhält 23,4 g Produkt mit Fp. 150–152°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDDl<sub>3</sub>):

30  $\delta$  = 9,6 (breites s, 1H); 6.6–7.7 (m, 4H), 3.3–3.8 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 2.6–3.1 (m, 2H), 2.0–2.4 (m, 2H), 0.6–1.6 (m, 5H).

d) 2-[2-(4-Brombutoxy)-phenyl]-2-propyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on

35 21,2 g 2-(2-Hydroxyphenyl)-2-propyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on, 33,12 g gemahlene Kaliumcarbonat und 27,52 ml 1,4-Dibrombutan in 300 ml 2-Butanon werden unter Rühren 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Man saugt von den anorganischen Salzen ab und engt das Filtrat im Vakuum ein. Man erhält 32 g Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

40  $\delta$  = 6.6–7.75 (m, 4H), 3.94 (t, 2H), 3.1–3.6 (m, 4H), 3.0 (s, 3H), 2.6–3.0 (m, 2H), 1.6–2.4 (m, 6H), 0.6–1.5 (m, 5H).

2-[4-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl]-butoxyphenyl-2]-2-propyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on

45 6,0 g der oben beschriebenen Brombutoxyverbindung werden in 30 ml Dimethylformamid, 22,5 ml 2N Natronlauge und 7,92 g 1-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazindihydrochlorid 5 Stunden auf 80–90°C erwärmt. Man gießt danach auf 300 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 7,5 g öliges Produkt.

50 <sup>1</sup>H-NMR (freie Base, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 6.7–7.7 (m, 4H); 6.36 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.0–2.9 (m, 18H), 1.57–1.80 (m, 4H), 0.6–1.5 (m, 5H)

55 Die Base wird in Essigester gelöst und mit etherischer Salzsäure das Dihydrochlorid gefällt. Nach Umkristallisieren aus Isopropanol schmilzt es bei 208–210°C.

#### Beispiel 2

60 2-[4-[4-(Bis-4-fluorphenyl)-butyl]-piperazin-1-yl]-butoxyphenyl-2]-2-propyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on

Herstellung erfolgt analog Beispiel 1e) aus 2-[2-(4-Brombutoxy)-phenyl]-2-propyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on und 1-[4-(Bis-4-fluorphenyl)-butyl]-piperazin.

65 <sup>1</sup>H-NMR (freie Base, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 6.6–8.0 (m, 12H), 3.35–4.3 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.33 (t, 3H), 0.7–1.0 (t, 3H)

Das Dihydrochlorid schmilzt bei 180—182°C.

### Beispiel 3

2-[4-[N-Methyl-2-[3,4-dimethoxyphenyl]-ethylamino]-butoxyphenyl-2]-2-propyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on 5

Herstellung erfolgt analog Beispiel 1e) aus 2-[2-[4-Brombutoxy]-phenyl]-2-propyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on und N-Methyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethylamin. 10

<sup>1</sup>H-NMR (freie Base, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 6.8—8.2 (m, 4H), 6.73 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.5—2.0 (m, 4H), 1.0—1.5 (m, 2H), 0.6—1.0 (t, 3H).

Das Hydrochlorid schmilzt bei 130°C. 15

### Beispiel 4

2-[4-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl]-but-2-in-oxyphenyl-2]-2-propyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on. 20

a) 2-[2-(4-Chlorbut-2-in-oxy)-phenyl]-2-propyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on

Herstellung erfolgt analog Beispiel 1d) aus 2-(2-Hydroxyphenyl)-2-propyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on und 1,4-Dichlorbutin. 25

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ = 6.6—7.8 (m, 4H), 4.63 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.5 (s, 3H), 2.5—3.7 (m, 4H), 0.6—1.5 (m, 5H)

b)

2-[4-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl]-but-2-in-oxyphenyl-2]-2-propyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on 30

Herstellung erfolgt analog Beispiel 1e) aus 2-[2-(4-Chlorbut-2-in-oxy)-phenyl]-2-propyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on und 1-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin. 35

<sup>1</sup>H-NMR (Base, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 6.7—7.6 (m, 4H), 6.39 (s, 2H), 4.6 (2H), 3.79 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 0.6—1.5 (t und m, 5H)

### Beispiel 5

2-[4-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl]-but-2-en-oxyphenyl-2]-2-propyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on 40

5,98 g 2-[4-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl]-but-2-on-oxyphenyl-2]-2-propyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on wird in 80 ml Methanol gelöst und Chinolin und 0.5 g Palladium/Kohle (5%ig) zugegeben. Bei Normaldruck wird in der Schüttelente hydriert, bis die molare Menge (10 mMol) Wasserstoff aufgenommen ist. Man filtriert vom Katalysator ab, verdampft das Lösungsmittel mit Vakuum und chromatographiert den Rückstand aus 150 g Kieselgel (70—210 mesh) mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95 : 5 als Laufmittel. 45

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ = 6.78—7.7 (m, 4H), 6.36 (s, 2H), 5.7—5.95 (m, 2H), 4.5 (d, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 3.1 (d, 2H), 2.98 (s, 3H), 0.7—1.0 (t, 3H). 50

### Beispiel 6

2-[4-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl]-butoxyphenyl-2]-2-benzyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on 55

a) 2-(2-Methoxyphenyl)-2-benzyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on 60

Herstellung aus 2-(2-Methoxyphenyl)-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on und Benzylbromid analog Beispiel 1b). Fp. 164—5°C. 65

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ = 6.55—7.4 (m, 9H), 3.75 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.9—3.4 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.3—2.6 (m, 2H)

## b) 2-(2-Hydroxyphenyl)-2-benzyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on

Herstellung aus der Methoxyverbindung und Bortribromid analog Beispiel 1c). Fp. 150—152° C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  = 9.6 (breites s, 1H), 6.5—7.5 (m, 9H), 3.6 (d, 2H), 3.2—3.6 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.5—2.9 (m, 2H)

## c) 2-[2-(4-Brombutoxy)-phenyl]-2-benzyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on

Herstellung aus der Hydroxyverbindung und 1,4-Dibrombutan analog Beispiel 1d).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  = 6.55—7.75 (m, 9H), 3.9 (t, 2H), 3.5 (d, 2H), 3.0—3.6 (m, 4H), 3.0 (s, 3H), 2.5—2.8 (m, 2H), 1.7—2.3 (m, 4H)

d) 2-[4-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl]-butoxyphenyl-2]-2-benzyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on

Herstellung aus der Brombutoxyverbindung (6c) und 1-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin analog Beispiel 1e).

Fp. (Dihydrochlorid) 218—220° C.

<sup>1</sup>H-NMR (Base, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  = 6.6—7.5 (m, 9H), 6.4 (s, 2H), 3.95 (t, 3H), 3.81 (t, 6H), 3.78 (t, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.0 (s, 3H), 2.8—3.3 (m, 2H), 2.1—2.8 (m, 14H), 1.5—2.1 (m, 4H)

## Beispiel 7

## 2-[5-[4-(Bis-4-fluorphenyl)-butyl]-piperazin-1-yl]-pentoxyphenyl-2]-2-benzyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on

Herstellung aus 2-[2-(5-Brompentoxy)-phenyl]-2-benzyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on und 1-[4-(Bis-4-fluorphenyl)-butyl]-piperazin analog Beispiel 1e.  
Fp. (Dihydrochlorid) 143—145° C.<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  = 8.0 (1H), 6.6—7.5 (m, 16H), 3.65—4.1 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.1—3.2 (m, 20H), 1.0—2.1 (m, 8H)

## Beispiel 8

## 2-[4-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl]-butoxyphenyl-2]-2-butyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on

Herstellung analog Beispiel 1  
Fp. (Dihydrochlorid) 240—242° C.<sup>1</sup>H-NMR (Base in CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  = 7.6 (dd, 1H), 7.14 (dt, 1H), 6.7—6.9 (m, 2H), 6.36 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 3.15—3.35 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.56—1.8 (m, 4H), 1.05—1.25 (m, 4H), 0.7—0.8 (t, 3H)

## Beispiel 9

## 2-[4-[N-Methyl-2-[3,4-dimethoxyphenyl]-ethylamino]-butoxyphenyl-2]-2-butyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on

Herstellung analog Beispiel 3.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  = 6.7—7.7 (m, 4H), 6.67 (s, 3H), 3.78 und 3.81 (2s, 6H), 3.26 (t, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 1.45—2.0 (m, 4H), 1.05—1.4 (m, 4H), 0.7—1.0 (t, 3H)

## Beispiel 10

## 2-[2-[4-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl]-butoxy]-5-chlorphenyl-2]-2-butyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on

Herstellung analog Beispiel 1e aus 2-[2-(4-Brombutoxy)-5-chlorphenyl]-2-butyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on und 1-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin.



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  = 6.5–7.6 (m, 3H), 6.39 (s, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 2.99 (s, 3H), 0.7–1.3 (m, 7H)

## Beispiel 11

2-[2-[4-[4-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl]-butoxy]-phenyl]-2-hexyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on

Herstellung analog Beispiel 1.

Fp. (Dihydrochlorid) 206–208°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  = 6.6–7.8 (m, 4H), 6.45 (s, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.67 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 0.7–1.5 (m, 11H)

## Beispiel 12

2-[2-[4-[4-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl]-butoxy]-5-fluorphenyl]-2-hexyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on

Herstellung analog Beispiel 1 aus 2-[2-(4-Brombutoxy)-5-fluor-phenyl]-2-hexyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on und 1-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  = 6.4–7.4 (m, 3H und s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.01 (s, 3H), 0.7–1.5 (m, 11H)

## Beispiel 13

2-[2-[4-[4-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl]-butoxy]-4-chlorphenyl]-2-isopropyl-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  = 6.6–7.6 (m, 3H), 6.36 (s, 2H), 3.9 (t, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 0.9 (dd, 6H).

## Beispiel 14

2-[3-[3-[4-(4-Methoxybenzyl)-piperazin-1-yl]-propoxy]-phenyl]-2-isopropyl-2,3,5,6-tetrahydrothiazin-3-on

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  = 6.7–7.6 (m, 8H), 3.92 (t, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (s, 2H), 0.9 (dd, 6H)